

●症 例

IgG4 関連疾患の顕在化に先行して肺の炎症性偽腫瘍が存在した 1 症例

林 良太 樋浦 徹 石田 晃
阿部 徹哉 田中 洋史 横山 晶

要旨：症例は 73 歳，男性。体重減少を自覚し，近医で IgG4 分画増加を伴う高 γ グロブリン血症を指摘され，新潟県立がんセンター新潟病院内科を紹介され受診した。画像上，右胸膜肥厚および後腹膜線維症とそれに伴う水腎症を認めた。胸膜生検を行い IgG4 関連疾患と診断した。3 年前に切除した肺炎症性偽腫瘍について再検討し，IgG4 陽性形質細胞が少数ではあるが認められ，肺炎症性偽腫瘍が IgG4 関連疾患の前駆病変である可能性が考えられた。

キーワード：肺炎症性偽腫瘍，IgG4 関連疾患

Pulmonary inflammatory pseudotumor, IgG4-related disease

緒 言

2001 年 Hamano らによって自己免疫性膵炎患者の血中 IgG4 値上昇や病変内での IgG4 陽性形質細胞浸潤が報告されて以降，IgG4 関連疾患が確立されてきた¹⁾。標的臓器は涙腺，唾液腺，膵，腎など多臓器に及び，肺病変では間質性肺炎のほか，胸膜病変を認めた例も存在しているがいまだに報告例は少ない^{2)~6)}。また，IgG4 関連の肺炎症性偽腫瘍の症例報告が散見されている^{7)~12)}。今回我々は IgG4 関連疾患の顕在化に先行して，肺の炎症性偽腫瘍が存在し，IgG4 関連疾患の前駆病変である可能性が示唆された 1 症例を経験し，若干の文献的考察を含め，報告する。

症 例

患者：73 歳，男性。

主訴：体重減少。

既往歴：63 歳 胆石にて胆摘術，65 歳 アルコール性慢性膵炎・膵嚢胞・アルコール性肝硬変。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：20~35 歳まで 15 本/日，BI：225。

飲酒歴：2~3 合/日。

アレルギー歴：特記事項なし。

連絡先：樋浦 徹

〒951-8566 新潟市中央区川岸町 2-15-3

新潟県立がんセンター新潟病院内科

(E-mail: hiura041@yahoo.co.jp)

(Received 31 Jan 2012/Accepted 2 May 2012)



Fig. 1 Chest CT in 2007 showing a nodular lesion in the right upper lobe.

現病歴：2007 年 11 月の検診で胸部異常影を指摘され新潟県立がんセンター新潟病院内科を初診し，CT 上右 S3 に 2 cm 大の spiculation を伴う高濃度結節影を認めた (Fig. 1)。気管支鏡検査では悪性細胞は検出されなかったが，画像上肺癌も否定できず，同年 12 月 5 日に右肺 S3 部分切除術を施行された。病理組織で炎症性偽腫瘍と診断され，以後は近医で経過観察された。2010 年 12 月に体重減少を自覚し，血液検査で総蛋白高値および IgG4 分画の増加を伴う高 γ グロブリン血症を指摘され，精査目的に新潟県立がんセンター新潟病院内科を紹介受診した。CT 上主膵管拡張や膵石灰化といったアルコール性慢性膵炎の所見は以前と変わりなく，膵管の狭細化や膵腫大といった自己免疫性膵炎の所見はみられなかったが，右胸膜肥厚，後腹膜線維症に伴う水腎症を指摘され IgG4 関連疾患が疑われた。2011 年 3 月に CT ガイド下生検目的に新潟県立がんセンター新潟病院内科に入院

した。

入院時現症：身長：161 cm，体重：54.4 kg，体温：36.6°C，血圧：138/74 mmHg，脈拍：79 回/min，SpO₂：99%，顎下腺や涙腺の腫脹はなし，そのほか一般身体所

見に特記事項なし。

入院時検査所見 (Table1)：高蛋白・高γグロブリン血症を認めた。IgG は 5,414 mg/dl で，IgG4 も 1,300 mg/dl と高値であった。

入院時胸部 X 線 (Fig. 2)：右肋骨横隔膜角が鈍で，右肺野全体の透過性が低下し，minor fissure の肥厚を認める。

入院時胸腹部 CT (Fig. 3)：右胸膜肥厚を認める。アルコール性慢性膵炎に伴う主膵管の拡張と膵頭部の石灰化を，また後腹膜線維症に伴う右水腎症を認める。

Table 1 Laboratory data on admission

[Hematology]	BUN	12 mg/dl	
WBC	4,300/μl	Cre	0.94 mg/dl
RBC	394 × 10 ⁴ /μl	Na	137 mEq/L
Hb	10.9 g/dl	K	4.1 mEq/L
Ht	33.9%	Cl	104 mEq/L
Plt	14.2 × 10 ⁴ /μl	Amy	88 IU/L
		P-Amy	21 IU/L
		CRP	5.86 mg/dl
[Biochemistry]			
TP	10.7 g/dl	IgG	5,414 mg/dl
Alb	3.14 g/dl	IgG4	1,300 mg/dl
α1	0.26 g/dl	IgA	449 mg/dl
α2	0.82 g/dl	IgM	69 mg/dl
β	0.52 g/dl		
γ	5.95 g/dl	ANA	160×
AST	19 IU/L	Anti-SS-A Ab	<7 U/L
ALT	10 IU/L	Anti-SS-B Ab	<7 U/L
LDH	114 IU/L		
ALP	208 IU/L	[Tumor markers]	
T-Bil	0.5 mg/dl	CEA	1.1 ng/ml
γ-GTP	42 IU/L	CA19-9	8.8 U/ml
ChE	131 IU/L	sIL-2R	3,747 U/ml



Fig. 2 Chest X-ray in 2010 showing an obscure right costophrenic angle and right pleural thickening.

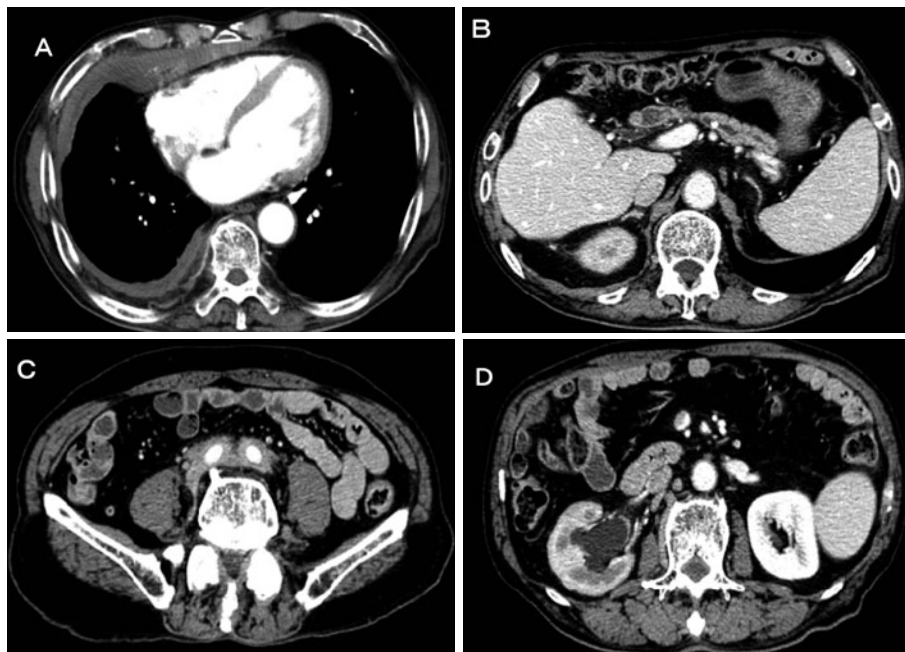


Fig. 3 CT showing right pleural thickening (A), main pancreatic duct dilatation, and pancreatic head calcification with chronic pancreatitis (B), and hydronephrosis (D) with retroperitoneal fibrosis (C).

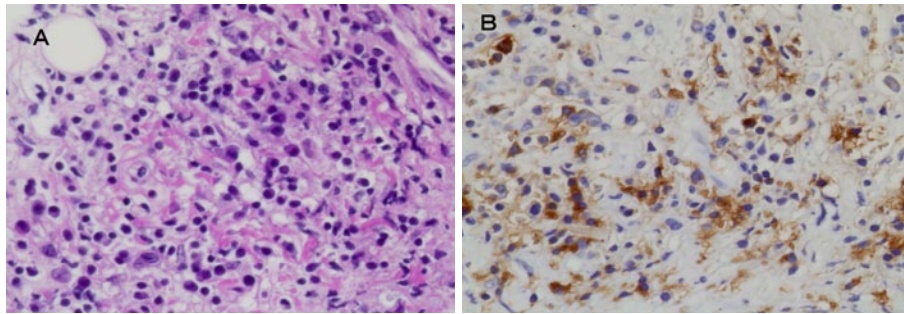


Fig. 4 (A) Histopathological findings of a pleural biopsy specimen are consistent with lymphoplasmacytic infiltration (hematoxylin-eosin staining, $\times 200$). (B) IgG4-positive plasma cell infiltration within the lesion (IgG4 immunostaining, $\times 200$).

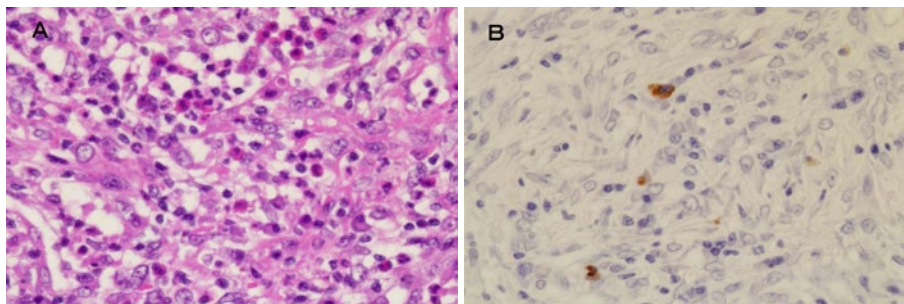


Fig. 5 (A) Histopathological findings of the pulmonary inflammatory pseudotumor resected in 2007 showing lymphoplasmacytic infiltration (hematoxylin-eosin staining, $\times 200$). (B) Slight IgG4-positive plasma cell infiltration within the lesion (IgG4 immunostaining, $\times 200$).

臨床経過：IgG4が高値で、全身検索で胸膜病変と後腹膜線維症を認めたことからIgG4関連疾患を疑い、確定診断のため2011年3月8日に、右前胸壁の胸膜肥厚部よりCTガイド下経皮胸膜生検を施行した。病理組織にてIgG4陽性形質細胞浸潤を伴う線維増生が認められた。IgG4⁺/IgG⁺は50%であった(Fig. 4)。血液検査でのIgG4高値と病理組織所見から、IgG4関連疾患と診断した。また、2007年に摘出された炎症性偽腫瘍を再検討したところ、形質細胞浸潤はみられたがIgG4陽性形質細胞は少数で(Fig. 5)、その時点ではIgG4⁺/IgG⁺は数%程度であった。診断確定後、プレドニゾロン(prednisolone) 30 mg/dayを開始した。治療開始1週間後に自転車で転倒しているところを発見され、救急隊到着時は心肺停止の状態であった。救命処置を行ったが、新潟県立がんセンター新潟病院にて死亡確認となった。家族に剖検を勧めたが了解は得られなかったため、死因は明らかにはなっていない。

考 察

IgG4関連疾患は血清IgG4の上昇と病変組織へのIgG4陽性形質細胞の浸潤を特徴とする慢性疾患である。

Johnらは、IgG4関連疾患のメカニズムとして、感染や自己免疫反応がトリガーとなり、type 2 helper T細胞を介して、IL-4・5・10・13やTGF β が過剰発現され、好酸球数やIgEやIgG4の増多が起り、炎症細胞浸潤による臓器障害をきたすと報告している¹³⁾。診断基準としてはUmeharaらの包括的なIgG4関連疾患の診断基準¹⁴⁾があり、本症例は血清IgG4が135 mg/dl以上で、胸膜生検組織でのIgG4/IgG比が40%以上、IgG4陽性細胞が10 cell/HPF以上であり、その診断基準を満たした。IgG4関連疾患に伴う呼吸器病変は、間質性肺炎、器質化肺炎、リンパ腫様肉芽腫、縦隔リンパ節腫脹、胸水や胸膜炎など多彩であり、Hiranoらは30例の自己免疫性睥炎症例において4例(13.3%)に肺病変を合併したと報告している¹⁵⁾。本症例も胸膜病変の組織から診断が確定された。ZenらはIgG4関連疾患21例中5例に胸膜病変を認めたと報告しているが³⁾、胸膜病変を報告した症例はまだ少ない^{2)~6)}。また、本症例は2007年に肺の炎症性偽腫瘍の切除を行われていたが、その時点では、IgG4陽性細胞は少数であり、IgG4関連疾患のUmeharaらの診断基準を満たしてはいなかった。炎症性偽腫瘍は筋線維芽細胞ないし線維芽細胞の特徴を示す紡錘

形細胞の増殖とリンパ球や形質細胞を主とする炎症細胞の著明な浸潤からなる病変とされている¹⁶⁾。Matsubaraらは炎症性偽腫瘍を①器質化肺炎の所見が目立つ organizing pneumonia type, ②紡錘形の間葉系細胞が目立つ fibrous histiocytoma type, ③腫瘍の大部分が形質細胞やリンパ球により占められる lymphoplasmacytic type の3つに分類している¹⁷⁾。本症例は形質細胞やリンパ球が多く, lymphoplasmacytic type と考えられた。IgG4 関連疾患における炎症性偽腫瘍については, 2005年に Zen らが提唱し⁷⁾, 松井らは肺病変が存在する IgG4 関連疾患 19 症例のうち 11 例に炎症性偽腫瘍を認めたことを報告している¹⁸⁾。また, 炎症性偽腫瘍のなかでも lymphoplasmacytic type が IgG4 関連疾患と相同性が高いことが報告されている⁷⁾⁸⁾¹⁹⁾。本症例は, 炎症性偽腫瘍の診断時には血清 IgG4 についての検索がされていないため, 同一疾患を異時的にみている可能性はあるが, 組織所見では IgG4/IgG 比が数%程度で 40%に満たず, IgG4 関連疾患の前駆病変として炎症性偽腫瘍が認められた可能性が示唆された。

IgG4 関連疾患は, 副腎皮質ステロイドによる治療が著効することが多い。副腎皮質ステロイドの投与量に定まったものはないが 30~40 mg/day (0.5~0.6 mg/kg/day) から開始する方法が広く行われている¹⁴⁾。本症例では副腎皮質ステロイドを開始した直後に死亡したため, 治療の効果を確認することはできなかった。IgG4 関連疾患自体は比較的予後がよく, IgG4 関連疾患症例で突然死をきたした症例が国内で 1 例報告されているが, 死因は気管支喘息重積発作であった²⁰⁾。本症例は死亡原因については不明であるが, IgG4 関連疾患が直接死因となった可能性は低いと思われる。

肺の炎症性偽腫瘍により IgG4 関連疾患と診断のついた症例報告は近年増加しているが, 本症例のように炎症性偽腫瘍出現後, 他病変にて IgG4 関連疾患と診断のついた症例は, 我々が調べた限りでは 1 例のみであった⁸⁾。IgG4 関連疾患は多臓器に, また同一症例でも異時的に生じる経過が特徴であり, 肺の炎症性偽腫瘍出現時には, その時点で IgG4 関連疾患の診断が確定できない場合でも, IgG4 関連疾患を鑑別に入れ経過を追う必要があると考えられた。

本症例の要旨は第 128 回日本内科学会信越地方会において報告を行った。

引用文献

- 1) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732-8.
- 2) Yamasita K, Haga H, Kobashi Y, et al. Lung involve-

- ment in IgG4 related lymphoplasmacytic vasculitis and interstitial fibrosis. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 1620-6.
- 3) Zen Y, Inoue D, Kita A, et al. IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1886-9.
- 4) Rossi G, Marchioni A, Guicciardi N, et al. Recurrent pleural and pericardium effusions in a white woman with IgG4-related syndrome. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 802-03.
- 5) Miyake K, Moriyama M, Aizawa K, et al. peripheral CD4+ Tcells showing a Th2 phenotype in a patient with Mikulicz's disease associated with lymphadenopathy and pleural effusion. *Mod Rheumatol* 2008; 18: 86-90.
- 6) 鈴木信明, 佐伯敬子, 島岡雄一, 他. IgG4 関連疾患に胸膜炎を合併した 2 症例の検討. *日呼吸会誌* 2011; 49: 97-102.
- 7) Zen Y, Kitagawa S, Minato H, et al. IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. *Hum Pathol* 2005; 36: 710-7.
- 8) 長井賢次郎, 原 悠, 新海正晴, 他. 肺炎炎症性偽腫瘍の診断後 10 年の経過中に肺病変の悪化と下垂体病変が出現し IgG4 関連疾患と考えられた 1 例. *日呼吸会誌* 2011; 49: 922-8.
- 9) 堀田真智子, 石田光明, 松原亜希子, 他. リンパ節腫大を伴った IgG4 関連肺の 1 例炎症性偽腫瘍. *診断病理* 2009; 26: 102-106.
- 10) 田村真理子, 竹山佳宏, 山本雅史, 他. 高 IgG 血症自己免疫性肺炎の経過中に認められた肺炎炎症性偽腫瘍の 1 例. *日呼吸会誌* 2008; 49: 909-14.
- 11) 田辺直也, 加藤元一, 米本千春, 他. IgG4 陽性形質細胞が著明に認められた炎症性偽腫瘍の 1 例. *日呼吸会誌* 2008; 46: 894-8.
- 12) Tsuboi H, Inokuma S, Setoguchi K, et al. Inflammatory pseudotumors in multiple organs associated with elevated serum IgG4 level: recovery by only a small replacement dose of steroid. *Intern Med* 2008; 47: 1139-42.
- 13) Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 539-51.
- 14) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 21-30.
- 15) Hirano K, Kawabe T, Komatsu Y, et al. High-rate pulmonary involvement in autoimmune pancreatitis. *Intern Med* 2009; 36: 58-61.
- 16) Travis WD, Colby TV, Koss MN, et al. Non-Neoplastic Disorder of the Lower Respiratory Tract. Wash-

- ington DC: AFIP 2002; 857-73.
- 17) Matsubara O, Tan-Liu NS, Kenney RM, et al. Inflammatory pseudotumor of the lung: progression from organizing pneumonia to fibrous histiocytoma or to plasma cell granuloma in 32 cases. *Hum Pathol* 1988; 19: 807-14.
- 18) 松井祥子, 杉山英二, 多喜博文, 他. ミクリツ病と自己免疫性肺炎を合併し, IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴った細気管支炎の 1 例. *日呼吸会誌* 2009; 47: 139-44.
- 19) 松原 修, 今関信夫, 津田 均, 他. 肺の炎症性偽腫瘍. *病理と臨* 2007; 25: 427-32.
- 20) 齋藤昌宏, 高橋さつき, 南條 博, 他. 心肺停止・救急搬送の剖検例に見つかった IgG4 関連全身線維硬化性病変. *秋田農村医会誌* 2008; 54: 58.

Abstract

A case of pulmonary inflammatory pseudotumor suspected of being a prodromal finding of IgG4-related disease

Ryota Hayashi, Toru Hiura, Akira Ishida, Tetsuya Abe, Hiroshi Tanaka and Akira Yokoyama
Department of Internal Medicine, Niigata Prefectural Cancer Center Hospital

A 73-year-old man was admitted to our hospital for evaluation of weight loss and polyclonal hypergammaglobulinemia with IgG4 elevation. Computed tomography (CT) revealed marked right pleural thickening and hydronephrosis with retroperitoneal fibrosis. CT-guided needle biopsy of the pleura showed marked lymphoplasmacytic infiltration with IgG4-positive plasma cells; these findings met the criteria for IgG4-related disease. Tissue preparations from a pulmonary inflammatory pseudotumor resected 3 years previously had shown slight infiltration by IgG4-positive plasma cells. We hypothesized that in this patient, the pulmonary inflammatory pseudotumor was a prodromal finding of incipient IgG4-related disease.